

# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

О.М. Шимко, О.М. Хишова

## ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В ТРАВЕ И ТАБЛЕТКАХ ЛАПЧАТКИ БЕЛОЙ

Витебский государственный медицинский университет

*Проведена валидация методики спектрофотометрического определения количественного содержания суммы флавоноидов в траве и таблетках на основе травы лапчатки белой. Установлены следующие валидационные параметры методики: линейность, правильность, точность (сходимость, внутрилабораторная точность), диапазон применения.*

*В ходе определения линейности методики установлено, что график зависимости имеет линейный характер. Коэффициент корреляции близок к единице и равен 0,9989 для травы и 0,9991 для таблеток. Относительное стандартное отклонение при определении сходимости составило 2,2 % для травы и 1,9 % для таблеток. Критерий приемлемости, выраженный величиной относительного стандартного отклонения, не превышал 1,9 % для травы и 3,1% для таблеток.*

*В ходе проведенных исследований установлено, что методики легко воспроизводимы, доступны, занимают минимум рабочего времени, не требуют дорогостоящих реактивов.*

*Разработанная методика определения флавоноидов в траве отвалидирована и включена в нормативную документацию ГФ РБ на траву лапчатки белой.*

*Ключевые слова: лапчатка белая, валидация, флавоноиды, линейность, правильность, точность, воспроизводимость, сходимость.*

### ВВЕДЕНИЕ

В системе обеспечения качества фармацевтической продукции важную роль играет аналитический контроль как готового продукта, так и сырья, из которого этот продукт получен.

Для того, чтобы аналитические методики гарантировали достоверные и точные результаты анализа, предусмотрена процедура их валидации (аттестации).

Валидация методик испытаний – документированное подтверждение обоснованности выбора метода испытания для определения показателей и норм качества лекарственных средств, гарантия получения ожидаемых и воспроизводимых результатов, соответствующих поставленной цели.

Валидация аналитической методики – это экспериментальное доказательство того, что методика пригодна для решения предполагаемых задач [1].

Лапчатка белая – растение, широко применяемое в народной медицине. В качестве лекарственного растительного сырья (ЛРС) в настоящее время используются трава и корневище лапчатки белой.

Полезные свойства лапчатки белой обусловлены ее уникальным химическим составом. Характерным является наличие дубильных веществ: содержание галлотанина составляет 12,2%. Подземная часть содер-

жит углеводы (крахмал), иридоиды, сапонины, фенолкарбоновые кислоты, флавоноиды (кверцетин), дубильные вещества до 17% (максимум в фазу цветения) [2-5]. Надземная часть содержит лигнины, иридоиды, сапонины, фенолкарбоновые кислоты, флавоноиды (рутин), дубильные вещества до 6% [2-5]. В листьях обнаружены фенолкарбоновые кислоты и их производные: п-кумаровая, эллаговая кислоты [2-5]. Показано наличие флавоноидов в гидролизате: кверцетин, кемпферол, цианидин [2-4]. Лапчатка белая содержит Mn, Zn, Cu, Se, а также большое количество Co, Ni, Ba. Выявлено, что в этом растении содержатся микроэлементы Mn, Cu, Zn, Co, Cr, Pb, Ni, В и макроэлементы К, Са, Р, Fe. Лапчатка белая является накопителем Mn, Zn, Co, Fe. В подземной части обнаружено больше Co, Ni, Li, К, Р по сравнению с надземной. Следует отметить, что лапчатка белая содержит также элементарный йод и анион йодистой кислоты [2-4].

Возрастающие требования к стандартизации ЛРС и ЛС на его основе вызывают необходимость количественной оценки содержания действующих веществ.

Ранее были подобраны оптимальные условия экстракции флавоноидов травы лапчатки белой: экстрагент – спирт 40% Р, измельченность сырья – 100 -250 мкм, соотношение сырье: экстрагент – 1:30, время экстракции – 45 мин, температура экстрак-

ции - 85-90°C [6] и разработана спектрофотометрическая методика определения суммы флавоноидов в пересчете на рутин в траве и таблетках на основе травы лапчатки белой [6]. Для включения методики количественного определения в Государственную Фармакопею ее необходимо было отвалидировать.

Набор исследуемых валидационных характеристик зависит от назначения аналитической методики. Для данной методики мы должны были определить следующие валидационные характеристики: правильность, точность (сходимость, внутрилабораторная точность), линейность и диапазон применения [1].

Цель данной работы – валидация методики спектрофотометрического определения количественного содержания суммы флавоноидов в траве и таблетках лапчатки белой, которая позволила бы достоверно оценить их качество.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения испытаний были использованы: весы лабораторные электронные “Explorer” EP214C, дозаторы пипеточные P5000 и P1000, спектрофотометры Spectord 250 и СФ-46. Испытания проводились в следующих контролируемых условиях:

- температура воздуха - 15 - 25°C;
- атмосферное давление - 84,0 - 106,7 кПа (630-800 мм рт. ст.);
- влажность воздуха - 40 - 75 %.

Перед проведением испытаний были проведены следующие работы: подготовка и калибровка средств измерения (весов и дозаторов пипеточных), приготовление растворов и реактивов. Подготовка испытательного измерительного оборудования к работе, включение и выведение на рабочий режим осуществлялись в соответствии с инструкциями по эксплуатации.

Для определения количественного содержания флавоноидов в траве лапчатки белой 1,000 г измельченного сырья помещали в колбу вместимостью 50 мл со шлифом, прибавляли 30,0 мл *спирта* (40%, об/об) *P*. Колбу закрывали, взвешивали с точностью до 0,01 г и кипятили с обратным холодильником на водяной бане в течение 45 мин. Затем колбу с содержимым охлаждали в течение 30 мин, взвешивали, доводили массу колбы до первоначальной *спиртом* (40%, об/об) и фильтровали (раствор А). Для определения количественного содержания флавоноидов в таблетках на основе травы лапчатки белой 2,500 г измельченных таблеток (5 таблеток) помещали в колбу вместимостью 50 мл со шлифом, прибавляли 30,0 мл *спирта* (40%, об/об) *P*. Колбу закрывали, взвешивали с

точностью до 0,01 г и кипятили с обратным холодильником на водяной бане в течение 45 мин. Затем колбу с содержимым охлаждали в течение 30 мин, взвешивали, доводили массу колбы до первоначальной *спиртом* (40%, об/об) и фильтровали (раствор А).

*Испытуемый раствор.* К 1,0 мл раствора А прибавляли 2,0 мл раствора 30 г/л *алюминия хлорида Р* в 96 % *спирте Р* и доводили *спиртом* (95%, об/об) *P* до объема 25,0 мл.

*Раствор сравнения.* 0,050 г (точная навеска) ФСО *рутина* растворяли при нагревании на водяной бане в 50 мл *спирта* (40%, об/об) *P*. Охлаждали и доводили *спиртом* (40%, об/об) *P* до объема 100,0 мл (раствор В). К 1,0 мл раствора В прибавляли 2,0 мл раствора 30 г/л *алюминия хлорида Р* в 96 % *спирте Р* и доводили *спиртом* (95 %, об/об) *P* до объема 25,0 мл.

*Компенсационный раствор (а).* К 1,0 мл раствора А прибавляли 2-3 капли *раствора кислоты уксусной Р* и доводили *спиртом* (95%, об/об) *P* до объема 25,0 мл.

*Компенсационный раствор (b).* К 1,0 мл раствора В прибавляли 2-3 капли *раствора кислоты уксусной Р* и доводили *спиртом* (95%, об/об) *P* до объема 25,0 мл.

Измеряли оптическую плотность испытуемого раствора и раствора сравнения при 412 нм через 30-40 мин, используя компенсационный раствор (а) и компенсационный раствор (b), соответственно.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в траве лапчатки белой, в процентах, рассчитывали по формуле (1):

$$X = \frac{(V_{k3} \times V_{k4} \times m \times V_{n1} \times D_2 \times K)}{(V_{k1} \times V_{k2} \times m_p \times V_{n2} \times D_1)} \quad (1)$$

*m* – Масса навески ФСО *рутина*

*K* – Содержание *рутина* в ФСО *рутина* в %

*V<sub>k1</sub>* – Объем колбы для разведения ФСО *рутина*

*V<sub>n1</sub>* – Объем пипетки (объем раствора ФСО *рутина*, взятый для разведения)

*V<sub>k2</sub>* – Объем колбы для 2 разведения ФСО *рутина*

*m<sub>p</sub>* – Масса навески листьев лапчатки

*V<sub>k3</sub>* – Объем экстрагента для извлечения флавоноидов из травы

*V<sub>n2</sub>* – Объем пипетки (объем экстракта из травы, взятый для разведения)

*V<sub>k4</sub>* – Объем колбы для разведения раствора экстракта листьев лапчатки

*D<sub>1</sub>* – Оптическая плотность ФСО *рутина*

*D<sub>2</sub>* – Оптическая плотность исследуемого раствора

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в таблетках на основе травы лапчатки белой, в граммах, рассчитывали по формуле (2):

$$X = \frac{(V_{k3} \times V_{k4} \times m \times V_{n1} \times D_2 \times K) \times m_{cp}}{(V_{k1} \times V_{k2} \times m_p \times V_{n2} \times D_1)} \quad (2)$$

$m$  – Масса навески ФСО рутина

$K$  – Содержание рутина в ФСО рутина в %

$V_{k1}$  – Объем колбы для разведения ФСО рутина

$V_{n1}$  – Объем пипетки (объем раствора ФСО рутина, взятый для разведения)

$V_{k2}$  – Объем колбы для 2 разведения ФСО рутина

$m$  – Масса навески таблеток лапчатки

$V_{k3}$  – Объем экстрагента для извлечения флавоноидов из таблеток лапчатки белой

$V_{n2}$  – Объем пипетки (объем экстракта из таблеток, взятый для разведения)

$V_{k4}$  – Объем колбы для разведения раствора экстракта таблеток лапчатки

$m_{cp}$  – масса средняя таблетки

$D_1$  – Оптическая плотность ФСО рутина

$D_2$  – Оптическая плотность исследуемого раствора

На первом этапе исследований проведен анализ спектров спиртовых извлечений из травы лапчатки белой. Из-за наложения интенсивных полос поглощения сопутствующих веществ на полосы поглощения нативных флавоноидов проводить определение последних методом прямой спектрофотометрии оказалось нецелесообразно.

Устранить влияние сопутствующих веществ удалось за счет использования реакции комплексообразования с алюминия (III) хлоридом. При добавлении спиртового раствора алюминия (III) хлорида в спектре извлечений появился максимум поглощения при 412 нм, который совпал с максимумом поглощения спектра продукта реакции рутина с алюминия (III) хлоридом, что позволило проводить анализ при данной длине волны. Применение в качестве компенсационного раствора исследуемого извлечения без добавления к нему реактива исключает влияние окрашенных сопутствующих веществ, не вступающих в реакцию с алюминия (III) хлоридом.

Линейность методики для анализа сырья и таблеток определяли по результатам количественного определения суммы флавоноидов по продуктам их реакции с алюминия (III) хлоридом в пересчете на рутин. Для обоснования линейной зависимости рассчитывали уравнение регрессии и коэффициент корреляции [1].

Для определения внутрилабораторной точности методики устанавливали влияние внутрилабораторных вариаций. Этот показатель характеризует степень совпадения результатов индивидуальных испытаний при многократном его использовании в одной лаборатории и выражается величиной стан-

дартного отклонения методики ( $S_r$ ) и доверительным интервалом [1].

Сходимость, как характеристику точности методики, устанавливали, выполняя методику на одном образце в 6 повторностях в одних и тех же условиях в течение небольшого промежутка времени. Результаты измерений получали одним и тем же методом на идентичных объектах испытаний, в одной и той же лаборатории, одним и тем же оператором, с использованием одного и того же оборудования, в пределах короткого промежутка времени. Критерий приемлемости выражали величиной относительного стандартного отклонения, которое не должно превышать 10 % [7].

Валидация линейности методики проводилась на 5 уровнях концентраций от теоретического содержания суммы флавоноидов в пересчете на рутин в траве лапчатки белой и таблетках лапчатки белой. Растворы готовили путем разбавления аликвоты и увеличения аликвоты для измерения количественного содержания суммы флавоноидов в пересчете на рутин в растворах, имеющих концентрацию 50, 75, 100, 125, 150 %. Критерием приемлемости линейности является коэффициент корреляции. Если его величина близка к единице, то совокупность данных можно описать прямой линией. Величина коэффициента корреляции должна быть не ниже 0,99.

Определение внутрилабораторной точности методики выполнялось параллельно двумя исследователями. Исследования проводили на 3 разных образцах в 3 повторностях. Три повторности выполняли в разное время и на разных спектрофотометрах. Использовали спектрофотометр СФ-46 и спектрофотометр Спекорд 250. Критерий приемлемости выражали величиной относительного стандартного отклонения, которое не должно превышать 10 % [5].

Правильность методики устанавливали путем измерения количественного содержания суммы флавоноидов в пересчете на рутин в растворах, полученных путем добавления необходимого количества стандарта к исследуемому раствору для концентраций 50, 75, 100, 125, 150 %. Критерий приемлемости – средний процент восстановления при использовании растворов заданных концентраций, скорректированный на 100 %, и его средняя величина должна находиться в пределах  $100 \pm 5\%$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований представлены в таблицах 1 – 8.

В ходе определения линейности для методики количественного определения флавоноидов в траве лапчатки белой установлено, что график зависимости имеет линейный характер и описывается уравнением  $y = 0,00217x - 0,0044$ , а коэффициент корреляции бли-

зок к единице и равен 0,9989. Это свидетельствует о линейной зависимости значений оптической плотности от концентрации действующих веществ в диапазоне определенных концентраций (рисунок 1, таблица 1).

В ходе определения линейности для

Таблица 1 – Определение линейности разработанной методики количественного определения флавоноидов в траве лапчатки белой

№ измерения	Содержание, % от нормируемого значения	Концентрация, рассчитанная для данного измерения по графику, мкг/мл	Аналитический отклик (оптическая плотность)
1	50	10,2	0,219
2	75	14,8	0,317
3	100	19,9	0,428
4	125	24,5	0,528
5	150	30,4	0,656

Таблица 2 – Определение линейности разработанной методики количественного определения флавоноидов в таблетках на основе травы лапчатки белой

№ измерения	Содержание, % от нормируемого значения	Концентрация, рассчитанная для данного измерения по графику, мкг в таблетке	Аналитический отклик (оптическая плотность)
1	50	185,1	0,198
2	75	268,7	0,301
3	100	353,1	0,405
4	125	446,5	0,520
5	150	546,3	0,643

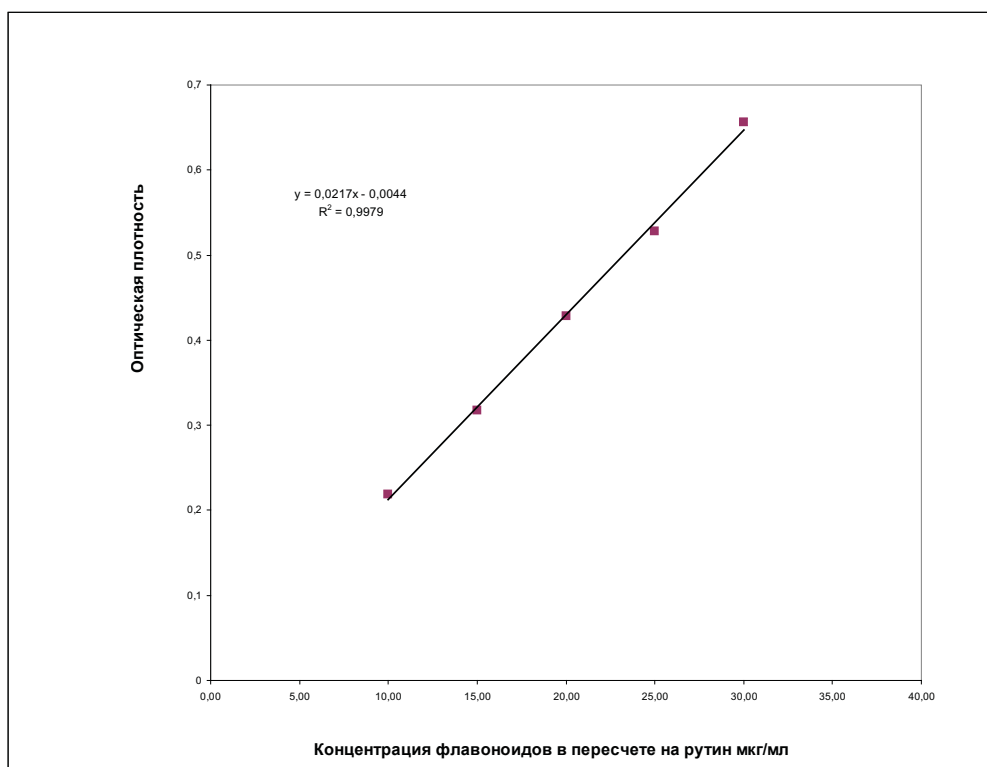


Рисунок 1 - Зависимость оптической плотности раствора от концентрации рутина в траве лапчатки белой



методики количественного определения флавоноидов в таблетках на основе травы лапчатки белой установлено, что график зависимости имеет линейный характер и описывается уравнением  $y=0,0012x - 0,0302$ , а коэффициент корреляции бли-

зок к единице и равен 0,9991. Это свидетельствует о линейной зависимости значений оптической плотности от концентрации действующих веществ в диапазоне определенных концентраций (рисунок 2; таблица 2).

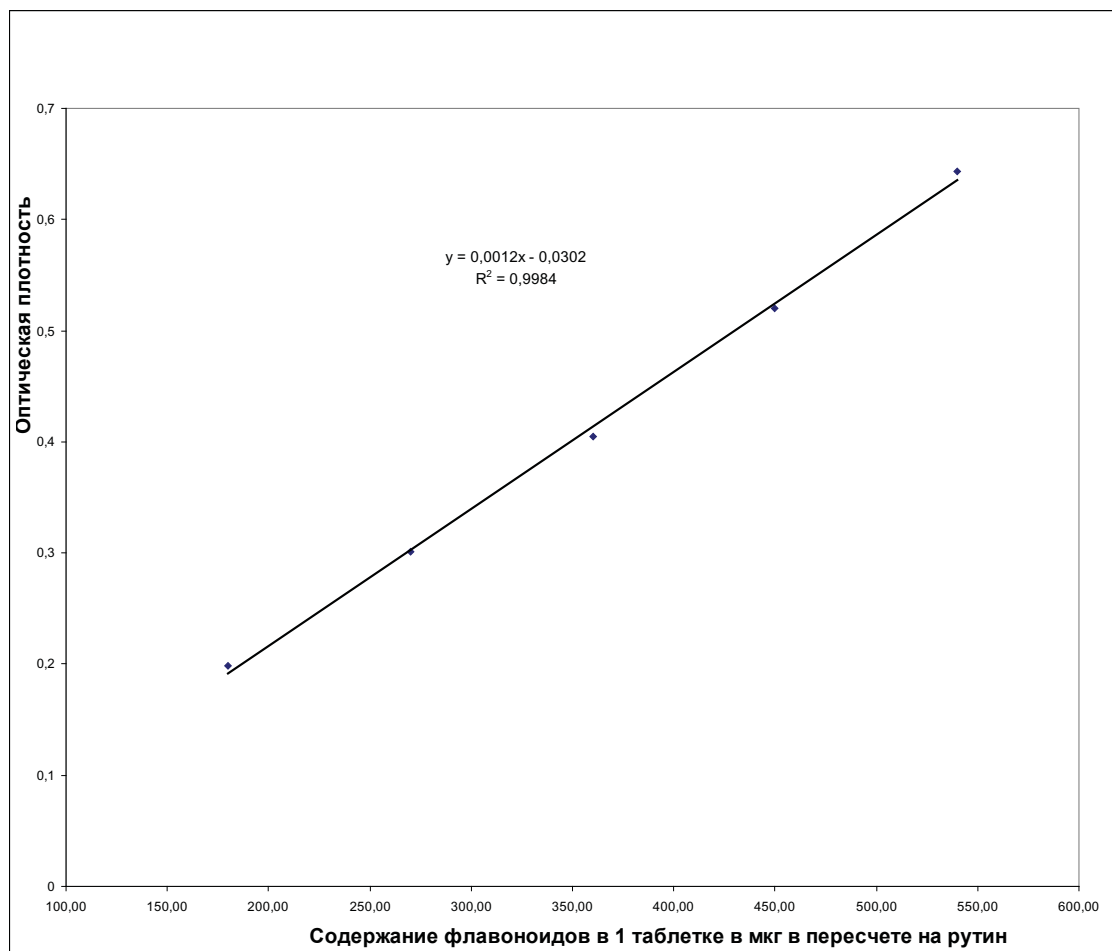


Рисунок 2 - Зависимость оптической плотности раствора от концентрации рутина в таблетках лапчатки белой

Относительное стандартное отклонение при определении сходимости разработанной методики составило 2,2 %, что свидетельствует о прецизионности методики (таблица 3).

Относительное стандартное отклонение при определении сходимости разработанной методики составило 1,9 %, что свидетельствует о прецизионности методики (таблица 4).

При определении внутрилабораторной точности двумя химиками критерий приемлемости, выраженный величиной относительного стандартного отклонения, не превышал 1,9 %, что указывает на прецизионность методики в условиях повторности (таблица 5).

При определении внутрилабораторной точности двумя химиками критерий приемлемости, выраженный величиной отно-

сительного стандартного отклонения, не превышал 3,1 %, что указывает на прецизионность методики в условиях повторности (таблица 6).

В разработанной методике процент восстановления находился в пределах от 95,1% до 101,4 %, его средняя величина составила 98,59 % (таблица 7).

В разработанной методике процент восстановления находился в пределах от 94,8% до 105,7%, его средняя величина составила 99,0% (таблица 8).

Исходя из результатов, полученных при валидации линейности и правильности для разработанной методики, диапазон применения можно определить в случае испытания ЛРС от 0,9% до 2,25% и таблеток от 1,8 мг до 4,5 мг от номинального содержания сум-

Таблица 3 – Определение сходимости разработанной методики количественного определения флавоноидов в траве лапчатки белой

Количество повторностей	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в траве лапчатки белой, мг/г
1	19,3
2	19,0
3	18,3
4	19,1
5	19,0
6	19,2
Среднее значение	18,9
Относительное стандартное отклонение (RSD)	2,2

Таблица 4 – Определение сходимости разработанной методики количественного определения флавоноидов в таблетках на основе травы лапчатки белой

Количество повторностей	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в таблетках лапчатки белой, мг в таблетке
1	3,55
2	3,60
3	3,54
4	3,66
5	3,58
6	3,74
Среднее значение	3,61
Относительное стандартное отклонение (RSD)	1,9

Таблица 5 – Определение внутрилабораторной точности методики количественного определения флавоноидов в траве лапчатки белой

Повторяемость	аналитик	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в траве лапчатки белой, мг/г					
		Образец 1	Дата	Образец 2	Дата	Образец 3	Дата
1	1	22,5	11.04.07	24,6	12.04.07	18,5	13.04.07
2	1	21,9	11.04.07	24,5	12.04.07	18,0	13.04.07
3	1	21,8	11.04.07	25,0	12.04.07	17,8	13.04.07
4	2	21,5	11.04.07	23,9	12.04.07	17,5	13.04.07
5	2	22,2	11.04.07	24,7	12.04.07	18,3	13.04.07
6	2	22,2	11.04.07	25,3	12.04.07	18,0	13.04.07
Среднее значение		22,0		24,6		18,0	
Относительное стандартное отклонение (RSD)		1,6		1,9		1,9	

Таблица 6 – Определение внутрилабораторной точности методики количественного определения флавоноидов в таблетках на основе травы лапчатки белой

Повторяемость	аналитик	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в таблетках лапчатки белой, мг					
		Образец 1	Дата	Образец 2	Дата	Образец 3	Дата
1	1	3,55	1.10.09	3,65	2.10.09	3,35	3.10.09
2	1	3,30	1.10.09	3,74	2.10.09	3,38	3.10.09
3	1	3,64	1.10.09	3,60	2.10.09	3,40	3.10.09
4	2	3,50	1.10.09	3,60	2.10.09	3,50	3.10.09
5	2	3,55	1.10.09	3,50	2.10.09	3,55	3.10.09
6	2	3,48	1.10.09	3,70	2.10.09	3,48	3.10.09
Среднее значение		3,5		3,6		3,4	
Относительное стандартное отклонение (RSD)		3,1		2,2		2,0	

Таблица 7 – Определение правильности методики количественного определения флавоноидов в траве лапчатки белой (результаты опытов с добавками)

№ п/п	Найдено суммы флавоноидов в пересчете на рутин в траве лапчатки белой, мг	Добавлено РСО рутин, мг	Ожидаемое содержание, мг	Полученное содержание, мг	% восстановления
1	9,2	0	9,2	9,3	101,0
2	9,2	0	9,2	9,2	99,4
3	9,2	0	9,2	9,3	101,0
4	9,2	4,5	13,7	13,9	101,4
5	9,2	4,5	13,7	14,0	102,1
6	9,2	4,5	13,7	13,8	100,7
7	9,2	9,2	18,4	17,8	96,7
8	9,2	9,2	18,4	18,0	97,8
9	9,2	9,2	18,4	17,9	97,2
10	9,2	13,7	22,9	21,9	95,6
11	9,2	13,7	22,9	21,8	95,1
12	9,2	13,7	22,9	21,8	95,1

Таблица 8 – Определение правильности методики количественного определения флавоноидов в таблетках на основе травы лапчатки белой (результаты опытов с добавками)

№ п/п	Найдено суммы флавоноидов в пересчете на рутин в таблетках лапчатки белой, мг	Добавлено РСО рутин, мг	Ожидаемое содержание, мг	Полученное содержание, мг	% восстановления
1	1,80	0	1,80	1,78	98,8
2	1,80	0	1,80	1,80	97,2
3	1,80	0	1,80	1,60	94,4
4	1,80	0,45	2,25	2,30	102,2
5	1,80	0,45	2,25	2,35	104,4
6	1,80	0,45	2,25	2,38	105,7
7	1,80	0,92	2,72	2,58	94,8
8	1,80	0,92	2,72	2,65	97,4
9	1,80	0,92	2,72	2,60	95,5
10	1,80	1,37	3,17	3,19	100,6
11	1,80	1,37	3,17	3,20	100,9
12	1,80	1,37	3,17	3,05	96,2

мы активных действующих веществ, что для травы составляет 1,8 %, а для таблеток 3,6 мг в таблетке.

В ходе исследований установлено, что методика легко воспроизводима, доступна, занимает минимум рабочего времени, не требует дорогостоящих реактивов. Она позволяет объективно оценивать качество травы лапчатки белой. Анализ партий сырья показал, что содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин колеблется от 1,8 % до 2,9 %, что позволило предложить норму содержания действующих веществ не менее 1,8 % [6].

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Нами проведена валидационная оценка методик количественного определения суммы флавоноидов в траве лапчатки белой и определения суммы флавоноидов в

таблетках на основе травы лапчатки белой по линейности, правильности, точности (сходимости, внутрилабораторной точности) и диапазону применения. Установлено, что методики спектрофотометрического количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на рутин являются правильными и воспроизводимыми, что позволяет достоверно контролировать качество травы и таблеток на основе травы лапчатки белой.

Полученные результаты валидации позволили включить методику для количественного определения флавоноидов в траве лапчатки белой в ГФ РБ.

Полученные результаты валидации позволяют рекомендовать методику для количественного определения флавоноидов в таблетках на основе травы лапчатки белой и включения ее в ФСП.

**SUMMARY**

O.M Shimko, O.M. Khishova  
**TECHNIQUE VALIDATION OF THE  
QUANTITATIVE DETERMINATION OF  
THE SUM OF FLAVONOIDS IN THE HERB  
AND TABLETS OF SILVER-WEED WHITE**

The validation of the technique of the spectrophotometric determination of the quantitative content of the sum of flavonoids in the herb and tablets on the basis of the herb of silverweed white has been made. The following validation technique parameters have been established: linearity, repeatability, reproducibility and accuracy.

On the determination of the technique linearity it has been found out that the dependence schedule has a linear character. The correlation factor is close to unity and is equal to 0,9989 for the herb and 0,9991 for the tablets. The relative standard deviation while determining repeatability composes 2,2 % for the herb and 1,9 % for the tablets. The criterion of acceptability, expressed in the size of a relative standard deviation, doesn't exceed 1,9 % for the herb and 3,1 % for the tablets.

During the carried out investigations it has been established that the techniques are easily reproduced, accessible, occupy minimum of working hours, don't demand expensive reagents.

The developed technique of the determination of flavonoids in the herb is included into the standard documentation of SP RB for the herb of silverweed white.

Keywords: silverweed white, validation, flavonoids, linearity, accuracy, reproducibility.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Государственная Фармакопея Республики Беларусь. Т.1. Общие методы контроля качества лекарственных средств / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. А.А. Шерякова. – Минский государственный ПТК полиграфии, 2006. – С.538.

2. Семенова, Е.Ф. Химический состав лап-

чатки белой и применение ее с лечебной целью / Е.Ф. Семенова, Е.В. Преснякова // Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения. – 2001. - № 5. – С. 32 – 34.

3. Захария, А.В. Исследования лапчатки белой как перспективного средства для лечения заболеваний щитовидной железы / А.В. Захария // Автореферат дис. канд.биол. наук. – Львов. - 1997.

4. Слука, Е.В. Сравнительное фитохимическое изучение некоторых видов лапчатки, произрастающих во Львовской области / Е.В. Слука, М.А. Дачишин // Тезисы докладов 3-го съезда фармацевтов УССР. - Харьков. – 1979. - С. 253-254.

5. Мешков, А.И. Выделение и идентификация фитостеринов из корней и корневищ лапчатки белой / А.И. Мешков, В.И. Шейченко, В.А. Стихин, Т.А. Сокольская // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2009. - № 2. – С. 36-37.

6. Шимко, О.М. Количественное определение флавоноидов в траве лапчатки белой / О.М. Шимко, О.М. Хишова // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. Материалы 64-ой юбилейной научной сессии университета, посвященной 75-летию его образования. Витебск, 2009 – С. 110-112.

7. Евдокимова, О.В. Валидация методики количественного определения суммы флавоноидов в столбиках с рыльцами кукурузы. / О.В. Евдокимова // Фармация. - 2008. №7. – С. 14-17.

**Адрес для корреспонденции:**

210023, Республика Беларусь,  
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,  
Витебский государственный  
медицинский университет,  
кафедра фармацевтической  
технологии с курсом ФПК и ПК,  
тел. раб.: 8 (0212) 37-00-13

Шимко О.М.

Поступила 14.12.2010 г.